

W 1988 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) dokonała podsumowania dostępnych danych dotyczących spożycia alkoholu i związanego z tym ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej [1]. Wyniki zdecydowanej większości badań pozwoliły wówczas na wysunięcie twierdzenia, że w przypadku niektórych lokalizacji nowotworów, alkohol jest czynnikiem bezpośrednio związanym z częstością ich występowania. Kolejne analizy epidemiologiczne potwierdziły tę zależność. Korzystając z piśmiennictwa światowego, w artykule zawarto syntetyczny przegląd najważniejszych badań dotyczących wpływu konsumpcji napojów alkoholowych na wartość ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych. Scharakteryzowano wpływ tego czynnika na powstawanie tzw. nowotworów alkoholozależnych: nowotwory jamy ustnej i gardła, krtani, przełyku, wątroby.

Słowa kluczowe: nowotwór złośliwy, alkohol, czynnik ryzyka

In 1988 the International Agency for Research on Cancer (IARC) analyzed and summarized the available data on alcohol consumption and the related risk of cancer development [1]. The results of the majority of studies analyzed at the time pointed to the conclusion that in the case of certain cancer sites alcohol consumption is directly related to their incidence rates. Further epidemiological analyses confirmed this assumption. This publication, drawing on worldwide sources, presents a synthetic review of the most important studies concerning the impact of alcohol beverages consumption on the risk of cancer development. The impact of this factor on the incidence of alcohol-related cancers, such as cancers of stoma, pharynx, larynx, esophagus and liver.

Key words: cancer, alcohol, risk factor

Alkohol jako czynnik ryzyka choroby nowotworowej

Alcohol as a cancer risk factor

Przemysław Bury, Dariusz Godlewski, Piotr Wojtyś

Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów w Poznaniu

WSTĘP

Liczne badania epidemiologiczne wskazują na związek przyczynowy pomiędzy konsumpcją napojów alkoholowych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej. Wielkość szacowanego ryzyka jest jednak znacznie zróżnicowana i zależy m.in. od ilości spożywanego alkoholu, jego rodzaju oraz wpływu innych czynników. Występują też różnice w wartości określanego ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego o różnej lokalizacji. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach nie wykazano, że etanol indukuje kancerogenezę. U ludzi konsumpcję napojów alkoholowych łączy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu nowotworów. Ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku i wątroby jest zdecydowanie wyższe u osób spożywających alkohol.

Artykuł w sposób przeglądowy przedstawia wyniki badań epidemiologicznych analizujących związek konsumpcji napojów alkoholowych z wielkością ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej. Opracowanie ograniczono do prezentacji prawdopodobieństwa wystąpienia tzw. nowotworów alkoholozależnych.

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE JAMY USTNEJ I GARDŁA

Nowotwory złośliwe zlokalizowane w obrębie jamy ustnej i gardła należą do grupy nowotworów tytoniozależnych. Wiele badań podkreśla interakcyjny wpływ tego czynnika ze spożywaniem napojów alkoholowych. W Stanach Zjednoczonych, a spośród krajów europejskich we Francji i Włoszech, ok. 75 proc. wszystkich przypadków raka jamy ustnej i gardła związanych jest z paleniem tytoniu i/lub konsumpcją alkoholu. Szacuje się, że 40 proc. pacjentów z nowotworami głowy i szyi to alkoholicy [2]. W krajach skandynawskich ok. 35 proc. nowotworów złośliwych jamy ustnej i gardła u mężczyzn jest następstwem picia alkoholu. U kobiet odsetek ten wynosi ok. 27 proc. [3]. Alkohol i palenie tytoniu to obecnie dobrze udokumentowane i niepodważalne czynniki ryzyka raka jamy ustnej i gardła.

W krajach rozwiniętych rak jamy ustnej i gardła jest rzadkim nowotworem u osób nie palących papierosów i nie pijących alkoholu. Wyższe ryzyko nowotworu występuje u osób, które piją alkohol a nie palą papierosów, niż odwrotnie. Negatywny wpływ alkoholu należy łączyć i oceniać wspólnie z innymi, poza paleniem tytoniu, czynnikami narażenia (np. związkami zawartymi w diecie, infekcją wirusową). Jak wykazano w wielu badaniach, bardziej narażone na zachorowanie są kobiety niż mężczyźni konsumujący taką samą ilość alkoholu [4].

W badaniu przeprowadzonym w Szwecji w grupie 605 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy lub szyi, określono ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej przy konsumpcji powyżej 50 g/d czystego alkoholu na RR=5,7 (95 proc. CI=2,8–11,9). Prawdopodobieństwo wystąpienia raka gardła oszacowano w tym badaniu na RR=8,5 (95 proc. CI=4,0–18,1) [5]. Kolejne publikacje potwierdzają znaczenie picia alkoholu jako czynnika ryzyka w nowotworach złośliwych jamy ustnej i gardła [6, 7, 8].

Według części badaczy największe znaczenie jako czynnik ryzyka ma picie wina [5, 9]. W badaniu przeprowadzonym przez Franceschi i wsp. wykazano, że konsumpcja piwa i wysokoprocentowych napojów alkoholowych nie podnosi ryzyka wystąpienia raka jamy ustnej, w przeciwieństwie do spożycia wina. Przy spożyciu 35–55 szklanek wina w ciągu tygodnia (tj. ok. 1 l wina dziennie) ryzyko zachorowania wynosi OR=1,9 (95 proc. CI=0,9–3,7). Identyczne wartości ryzyka uzyskano w odniesieniu do występowania raka gardła [6].

Spośród innych czynników modyfikujących wartość ryzyka zachorowania u konsumentów wyrobów alkoholowych, sugeruje się związek z istniejącą infekcją wirusem HPV [10, 11]. Osoby regularnie konsumujące alkohol przez okres powyżej jednego roku i jednocześnie zainfekowane jakimkolwiek typem wirusa HPV, mają ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej podwyższone do wartości OR=2,57 (95 proc. CI=1,22–5,42) [11].

Istotnym czynnikiem, który należałoby wziąć pod uwagę analizując negatywny wpływ alkoholu, jest uwarunkowany dzie-

dlicznie sposób metabolizowania alkoholu. W organizmie występują trzy główne enzymy odpowiedzialne za metabolizm etanolu. Najważniejszy z nich to dehydrogenaza alkoholowa 3 (ADH3) – enzym katabolizujący przejście etanolu do aldehydu octowego (przypuszcza się, że związek ten jest kancerogenem; wykazano bowiem, że u szczurów inicjuje transformację nowotworową w komórkach nerki, blokując procesy naprawcze DNA). Proces przemiany alkoholu do aldehydu może przebiegać szybko (allel 1) lub wolno (allel 2). Enzym kodowany przez ADH3 1-1 metabolizuje etanol do aldehydu octowego 2,5 razy szybciej niż enzym kodowany przez ADH3 1-2 lub 2-2. Badano, czy osoby konsumujące alkohol i jednocześnie charakteryzujące się szybkim tempem jego przemiany (homozygoty ADH3 1-1) cechuje wyższe ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej, w stosunku do osób z wolnym przebiegiem metabolizmu (heterozygoty ADH3 1-2, homozygoty ADH3 2-2). Uzyskano następujące wyniki: w porównaniu z abstynentami o genotypie ADH3 1-1, osoby konsumujące ok. 57 drinków alkoholowych w ciągu tygodnia, mają podwyższone ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej. Wartość ryzyka dla genotypu ADH3 1-1 określono na $OR=40,1$ (95 proc. $CI=5,4-296,0$), dla genotypu ADH3 1-2 na $OR=7,0$ (95 proc. $CI=1,4-35,0$), a dla genotypu ADH3 2-2 na $OR=4,4$ (95 proc. $CI=0,6-33,0$). Osoby z genotypem warunkującym szybką przemianę etanolu do aldehydu octowego (ADH3 1-1) charakteryzuje wyższe ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej wśród osób pijących, w porównaniu z osobami z genotypem warunkującym wolny przebieg metabolizmu (ADH3 1-2/2-2) i pijących takie same ilości alkoholu ($OR=5,3$ 95 proc. $CI=1,0-28,8$). Powyższe badanie przeprowadzono wśród mężczyzn, mieszkańców Puerto Rico. W regionie tym notuje się najwyższą zapadalność na nowotwory złośliwe jamy ustnej na kontynencie północnoamerykańskim [2, 12].

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE PRZEŁYKU

Podobnie jak w przypadku nowotworów jamy ustnej i gardła, rak przełyku jest znacząco związany ze spożywaniem napojów alkoholowych. Badania pochodzące z różnych ośrodków na całym świecie wskazują na podwyższone ryzyko wystąpienia raka przełyku u konsumentów alkoholu. Obserwowany wzrost ryzyka dotyczy konsumpcji wszystkich rodzajów napojów alkoholowych, przy czym dla napojów wysokoprocentowych jest on wyższy, niż dla napojów niskoprocentowych (piwa, wina). W niektórych regionach świata (np. Południowa Karolina w USA) wartość współczynnika zachorowalności na raka przełyku jest wprost proporcjonalna do wielkości spożycia alkoholu. W krajach nordyckich ok. 40 proc. wszystkich nowotworów złośliwych przełyku, notowanych u mężczyzn, jest związanych z nadużywaniem napojów alkoholowych. Dla kobiet odsetek ten określono na 30 proc. [3].

Wpływ dziennego spożycia alkoholu (uwzględniając wszystkie jego rodzaje) na poziom zagrożenia nowotworami przełyku (bez uwzględniania typów histologicznych) badano w populacji mężczyzn, mieszkańców Los Angeles. Przy spożyciu poniżej 40 g alkoholu dziennie w przeliczeniu na 100 proc. etanolu, ryzyko względne osiągnęło wartość $RR=2,6$ (95 proc. $CI=1,1-6,2$), a przy spożyciu powyżej 120 g dziennie (najwyższa z ocenianych kategorii) $RR=15,5$ (95 proc. $CI=5,9-41,1$) (w stosunku do osób nie pijących alkoholu) [13]. W kolejnych publikacjach znajdujemy potwierdzenie wpływu picia alkoholu jako czynnika ryzyka w nowotworach złośliwych przełyku [5, 6, 14, 15]. Ważnym elementem w kształtowaniu wartości ryzyka jest ilość wypitego alkoholu w jednostce czasu. Wysokie spożycie w krótkim czasie ma większe znaczenie niż spożywanie tej samej ilości alkoholu przez dłuższy czas [15].

W badaniu przeprowadzonym przez Gammona i wsp. obserwowano wpływ wypitego alkoholu na zachorowalność na poszczególne typy nowotworów złośliwych przełyku. Wzrost ryzyka zanotowano tylko dla raka płaskonabłonkowego ($OR=3,5$; 95 proc. $CI=1,9-6,2$). Dla pijących większe ilości alkoholu (tj. powyżej 30 drinków tygodniowo) wzrost zagrożenia był wyższy i wynosił $OR=7,4$ (95 proc. $CI=4,0-13,7$) [16].

Szeroko badano wpływ różnych rodzajów alkoholu na poziom ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy przełyku. W rejonach przybrzeżnych Południowej Karoliny, gdzie od lat notuje się najwyższą w USA zachorowalność na raka przełyku, prawie 90 proc. pacjentów to regularni konsumenci whisky. W badaniu typu *case-control*, przeprowadzonym wśród 87 mężczyzn z rakiem przełyku – mieszkańców tego regionu, stwierdzono, że jedynie konsumpcja piwa i wina nie podnosi ryzyka zachorowania. Regularne spożywanie alkoholi wysokoprocentowych w ilości >9 oz./dziennie (1 oz.=30 ml) powoduje wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe przełyku rzędu $OR=3,7$ (95 proc. $CI=1,7-8,2$) [17]. Wzrost ryzyka zachorowania na raka przełyku u osób pijących piwo i napoje wysokoprocentowe, przy braku wzrostu ryzyka u konsumentów wina wykazano w badaniu przeprowadzonym w populacji mieszkańców Danii [18].

Obserwowana w Południowej Brazylii wysoka zachorowalność na raka przełyku może wiązać się ze spożywaniem cachaca – spirytusu destylowanego z trzciny cukrowej. W Europie wyraźny związek pomiędzy konsumpcją alkoholu a rakiem przełyku wykazano m.in. w badaniach przeprowadzonych w północno-zachodniej Francji. Udokumentowano tam związek pomiędzy wysoką zapadalnością na raka przełyku a konsumpcją Calvados'a i innych lokalnych napojów alkoholowych przygotowywanych na bazie jabłek, często destylowanych w warunkach domowych. W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym w trzech regionach Francji: Calvados (Normandia), Cote d'Or (Burgundia) oraz Tuluzie (Środkowe Pireneje) badano

konsumpcję różnych napojów alkoholowych i wiążące się z tym ryzyko zachorowania na nowotwory przełyku. Przyjmując grupę osób spożywających do 150 ml alkoholu tygodniowo za grupę kontrolną, przy spożyciu wynoszącym 151–300 ml alkoholu tygodniowo, autorzy badania oszacowali ryzyko wystąpienia raka przełyku na $OR=2,85$ (95 proc. $CI=1,36-5,96$), a przy konsumpcji powyżej 600 ml alkoholu na $OR=10,21$ (95 proc. $CI=4,68-22,05$). Zwrócono uwagę na fakt, że konsumpcja ciepłych (gorących) napojów alkoholowych wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania niż konsumpcja napojów schłodzonych. Autorzy konkludują, że 2/3 wszystkich przypadków nowotworów złośliwych przełyku w zachodniej Francji należy łączyć z zachowaniami dotyczącymi picia napojów alkoholowych [19].

Jak wynika z cytowanych badań, ryzyko zachorowania na raka przełyku wiąże się zdecydowanie częściej z konsumpcją alkoholi wysokoprocentowych niż wina i piwa. W przypadku wina wykazano nawet efekt ochronny. Przypuszcza się, że może się to wiązać z wpływem resveratrolu, związku nieobecnego w piwie i wyrobach spirytusowych (1997) [16].

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE KRTANI

Nadużywanie alkoholu jest pierwszoplanowym czynnikiem predysponującym do rozwoju raka krtani, a wiążące się z tym ryzyko jest zbliżone do ryzyka określanego dla jamy ustnej i przełyku. W krajach skandynawskich nadużywanie alkoholu jest bezpośrednią przyczyną rozwoju nowotworu złośliwego w obrębie krtani u ok. 30 proc. mężczyzn i 25 proc. kobiet [3]. W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym w szpitalach w północnych Włoszech, wartość ryzyka raka krtani u osób konsumujących 60 i więcej drinków w ciągu tygodnia, określono na $OR=2,1$ (95 proc. $CI=1,2-3,8$) [6].

Cechą charakterystyczną jest to, że ryzyko wystąpienia raka krtani, związanego z konsumpcją alkoholu, jest różne w zależności od lokalizacji w krtani. Wyższe ryzyko jest notowane dla części nadgłośniawej, niż podgłośniawej krtani. Związek ryzyka zachorowania na raka krtani z konsumpcją alkoholu jest bardziej wyraźny w częściach krtani narażonych na bezpośredni kontakt z przyjmowanymi pokarmami i płynami (górną część krtani) [20].

Tuyns i wsp. przeprowadzili badanie wśród przedstawicieli sześciu regionów europejskich o wysokim współczynniku zapadalności na raka krtani. Ryzyko wystąpienia raka w górnej części krtani u osób konsumujących 81–120 g/d alkoholu wyniosło $RR=5,10$ (95 proc. $CI=2,79-11,21$), a u konsumujących 121 g alkoholu i więcej, $RR=10,64$ (95 proc. $CI=4,38-25,84$). Wartość ryzyka dla części nagłośniawej krtani wyniosła odpowiednio: $RR=1,68$ (95 proc. $CI=1,12-2,51$) oraz $RR=2,00$ (95 proc. $CI=1,33-3,02$) [8]. Potwierdzenie negatywne-

go wpływu picia alkoholu w etiologii nowotworów złośliwych krtani znajdujemy także w innych badaniach [21, 22, 23, 24].

Liczne publikacje wskazują na występowanie synergistycznego, kancerogennego efektu palenia tytoniu i picia alkoholu [25]. Według szacunków jedynie 5 proc. pacjentów z rakiem krtani to osoby nie palące tytoniu i nie pijące alkoholu [26].

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE WĄTROBY

Alkohol uznawany jest za jedną z bezpośrednich przyczyn wystąpienia pierwotnego raka wątroby. Konsumpcja alkoholu jako czynnik ryzyka w nowotworach złośliwych wątroby ma szczególnie duże znaczenie w krajach Europy i Ameryki Północnej. Dane opracowane dla mieszkańców krajów skandynawskich wskazują, że konsumpcja alkoholu stanowi bezpośrednią przyczynę 15 proc. nowo zdiagnozowanych pierwotnych raków wątroby u mężczyzn oraz 10 proc. u kobiet [3].

W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym we Włoszech w populacji 151 osób z nowotworem złośliwym wątroby zaobserwowano, że spożycie alkoholu w ilości powyżej 6 drinków dziennie powoduje 35 proc. wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego wątroby w porównaniu z abstynentami. Przy spożyciu mniejszej ilości alkoholu ryzyko zachorowania jest takie samo jak dla abstynentów [7].

Nowotwory wątroby to jedne z częściej występujących nowotworów złośliwych u mieszkańców Tajwanu. W regionie tym rak wątroby występuje 10–20 razy częściej wśród osób Hbs dodatnich, w porównaniu z Hbs ujemnymi. Obliczone ryzyko wystąpienia nowotworu wątroby u osób konsumujących alkohol, w porównaniu z abstynentami wyniosło w tym regionie $OR=3,4$ (dla osób spożywających alkohol trzy razy w tygodniu przez okres 15 lat). Wyższe ryzyko wystąpiło u osób spożywających alkohol oraz jednocześnie mających HbsAg (+) $OR=57,1$; u spożywających alkohol oraz HbsAg (+) i HbeAg (+) $OR=151,6$ [27].

Negatywny wpływ alkoholu w etiologii nowotworów złośliwych wątroby potwierdzają kolejne publikacje [28, 29, 30].

W badaniu przeprowadzonym w USA wykazano, że konsumpcję alkoholu należy uznać w tej populacji za jeden z czynników o mniejszej wadze w rozwoju pierwotnego raka wątroby. Związek pomiędzy konsumpcją alkoholu a podwyższonym ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych wątroby wykazano w trakcie badań przeprowadzonych w krajach Europy Zachodniej oraz w Japonii. Podobnych wyników nie uzyskano w krajach azjatyckich, charakteryzujących się wysokim współczynnikiem zachorowalności na raka wątroby (np. Hongkong, Szanghaj) oraz w Afryce. Te rozbieżności wyników sugerują, że nowotwory złośliwe wątroby wiążą się etiologicznie z różnymi czynnikami ryzyka, w znacznej mierze uwarunkowanymi geograficznie [31].

PODSUMOWANIE

Picie alkoholu jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe jamy ustnej, gardła, krtani. Kancerogenne działanie alkoholu jest wzmacniane paleniem tytoniu, przy czym wpływ poszczególnych rodzajów alkoholu może być różny. Wymienione nowotwory złośliwe rzadko występują u osób nie pijących alkoholu i nie palących papierosów.

W nowotworach złośliwych przełyku szczególnie niekorzystny wpływ alkoholu zaobserwowano u osób pijących alkohole wysokoprocentowe. Mniejsze ryzyko występowania u osób pijących piwo i wino.

PIŚMIENNICTWO

1. IARC *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Alcohol drinking*. Lyon, France 1988; vol. 44.
2. Ogden GR, Wight AJ. *Aetiology of oral cancer: alcohol*. Br J Oral Max Surg 1998; 36: 247-51.
3. Dreyer L, Winther JF, Andersen A, et al. *Alcohol consumption*. APMIS 1997; suppl. 76, 105: 48-67.
4. Talamini R, La Vecchia C, Levi F, et al. *Cancer of the oral cavity and pharynx in nonsmokers who drinking alcohol and in nondrinkers who smoke tobacco*. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1901-3.
5. Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. *Smoking tobacco, oral snuff and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer 1998; 82: 1367-75.
6. Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al. *Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italy*. Cancer Res 1990; 50: 6502-7.
7. Ferraroni M, Negri E, La Vecchia C, et al. *Socioeconomic indicators, tobacco and alcohol in the aetiology of digestive tract neoplasms*. Int J Epidemiol 1989; 18: 556-62.
8. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, et al. *Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France)*. Int J Cancer 1988; 41: 483-91.
9. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, et al. *Epidemiology and prevention of oral cancer*. Oral Oncology 1997; 33: 302-12.
10. Maden C, Beckmann AM, Thomas DB, et al. *Human papillomaviruses, herpes simplex viruses and the risk of oral cancer in men*. Am J Epidemiol 1992; 135: 1093-102.
11. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, et al. *Human papillomavirus and risk of oral cancer*. Laryngoscope 1998; 108: 1098-1103.
12. Harty LC, Caporaso NE, Hayes RB, et al. *Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers*. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1698-705.
13. Yu MC, Garabrant DH, Peters JM, et al. *Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma of the esophagus*. Cancer Res 1988; 48: 3843-8.
14. Tavani A, Negri E, Franceschi S, et al. *Risk factors for esophageal cancer in women in northern Italy*. Cancer 1993; 72: 2531-6.
15. Launoy G, Milan C, Faivre J, et al. *Alcohol, tobacco and oesophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption*. Br J Cancer 1997; 75: 1389-96.
16. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. *Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia*. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1277-84.
17. Brown LM, Blot WJ, Schuman SH, et al. *Environmental factors and high risk of esophageal*

cancer among men in coastal South Carolina. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 1620-5.

18. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, et al. *Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract*. BMJ 1998; 317: 844-7.
19. Launoy G, Milan C, Day NE, et al. *Oesophageal cancer in France: potential importance of hot alcoholic drinks*. Int J Cancer 1997; 71: 917-23.
20. Riboli E, Kaaks R, Esteve J. *Nutrition and laryngeal cancer*. Cancer Causes Control 1996; 7: 147-56.
21. Muscat JE, Wynder EL. *Tobacco, alcohol, asbestos and occupational risk factors for laryngeal cancer*. Cancer 1992; 69: 2244-51.
22. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, et al. *Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer*. Int J Cancer 1998; 77: 705-9.
23. Maier H, Tisch M. *Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997; suppl. 527: 160-4.
24. Maier H, Gwelke U, Dietz A, et al. *Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study*. Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 107: 577-82.
25. Choi SY, Kahyo H. *Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx*. Int J Cancer 1991; 20: 878-85.
26. Agudelo D, Quer M, Leon X, et al. *Laryngeal carcinoma in patients without a history of tobacco and alcohol use*. Head Neck 1997; 19: 200-4.
27. Chen CJ, Liang KY, Chang AS, et al. *Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma*. Hepatology 1991; 13: 398-406.
28. Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, et al. *Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria – an epidemiological investigation*. Br J Cancer 1984; 50: 389-97.
29. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. *Risk factors for hepatocellular carcinoma in northern Italy*. Int J Cancer 1988; 42: 872-6.
30. Mohamed AE, Kew MC, Groeneveld HT. *Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban southern African blacks*. Int J Cancer 1992; 51: 537-41.
31. Yu H, Harris RE, Kabat GC, et al. *Cigarette smoking, alcohol consumption and primary liver cancer: a case-control study in the USA*. Int J Cancer 1988; 42: 325-8.

ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr Piotr Wojtyś

Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów
ul. K. Wielkiego 24/26
61-863 Poznań